

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

КАРДУРА

Регистрационный номер: П N011944/01

Торговое наименование препарата: Кардура

Международное непатентованное наименование: доксазозин

Лекарственная форма: таблетки

Состав:

Действующее вещество:

доксазозин 1 мг/ 2 мг/ 4 мг (в виде доксазозина мезилата 1,213 мг/2,430 мг/ 4,850 мг).

Вспомогательные вещества:

Карбоксиметилкрахмал натрия 1,2 мг/1,2 мг/2,4 мг, лактозы моногидрат 40,0 мг/40,0 мг/ 80,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая* 76,387 мг/75,170 мг/150,350 мг, магния стеарат 1,08 мг/ 1,08 мг/2,16 мг, натрия лаурилсульфат 0,12 мг/0,12 мг/0,24 мг.

* Количество может незначительно изменяться в зависимости от содержания действующего вещества.

Описание:

Дозировка 1 мг: белые, круглые, двояковыпуклые таблетки, на одной стороне гравировка «CN 1», на другой стороне - гравировка «Pfizer».

Дозировка 2 мг: белые, овальные, двояковыпуклые таблетки, на одной стороне гравировка «CN 2» и риска, на другой стороне - гравировка «Pfizer».

Дозировка 4 мг: белые, ромбовидные, двояковыпуклые таблетки, на одной стороне - гравировка «CN 4» и риска, на другой стороне - гравировка «Pfizer».

Фармакотерапевтическая группа: альфа1-адреноблокатор

Код АТХ: C02CA04

Фармакодинамика

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы

Назначение доксазозина больным с симптомами доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) приводит к значительному улучшению показателей уродинамики и уменьшению проявлений симптомов заболевания. Это действие препарата связывают с селективной блокадой альфа1-адренорецепторов, расположенных в строме и капсуле предстательной железы, шейке мочевого пузыря.

Доказано, что доксазозин является эффективным блокатором подтипа 1А альфа1-адренорецепторов, которые составляют приблизительно 70 % от всех подтипов, альфа1-адренорецепторов, находящихся в предстательной железе. Этим и объясняется его действие у пациентов с ДГПЖ.

Поддерживающий эффект лечения доксазозином и его безопасность доказаны при длительном применении препарата (напр. до 48 месяцев).

Артериальная гипертензия

Применение доксазозина у больных артериальной гипертензией приводит к значимому снижению артериального давления (АД) в результате уменьшения общего периферического сосудистого сопротивления. Появление этого эффекта связывают с селективной блокадой альфа1-адренорецепторов, расположенных в сети сосудов. При приеме препарата 1 раз в сутки клинически значимый антигипертензивный эффект сохраняется в течение 24 ч, АД снижается постепенно; максимальный эффект наблюдается обычно через 2-6 ч после приема препарата внутрь. У больных артериальной гипертензией АД при лечении доксазозином было одинаковым в положении «лежа» и «стоя».

Отмечено, что в отличие от неселективных альфа1-адреноблокаторов при длительном лечении доксазозином толерантность к препарату не развивалась. При проведении поддерживающей терапии повышение активности ренина плазмы крови и тахикардия встречаются нечасто.

Доксазозин оказывает благоприятное влияние на липидный профиль крови, значительно повышая соотношение содержания липопротеидов высокой плотности к общему холестерину и значительно снижая содержание общих триглицеридов и общего холестерина. В связи с этим он имеет преимущество перед диуретиками и бета-адреноблокаторами, которые не влияют благоприятно на указанные параметры. Учитывая установленную связь артериальной гипертензии и липидного профиля крови с ишемической болезнью сердца, нормализация АД и концентрации липидов на фоне приема доксазозина приводят к снижению риска развития ишемической болезни сердца.

Наблюдалось, что лечение доксазозином приводило к регрессии гипертрофии левого желудочка, угнетению агрегации тромбоцитов и усилению активности тканевого активатора плазминогена. Кроме того, установлено, что доксазозин повышает чувствительность к инсулину у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе.

Доксазозин не обладает побочными метаболическими эффектами и может применяться у больных бронхиальной астмой, сахарным диабетом, левожелудочковой недостаточностью и подагрой.

Исследования *in vitro* показали антиоксидантные свойства 6' и 7' - гидроксиметаболитов доксазозина в концентрации 5 микромоль.

В контролируемых клинических исследованиях, проведенных у больных артериальной гипертензией, лечение доксазозином сопровождалось улучшением эректильной функции. Кроме того, у больных, получавших доксазозин, вновь возникшие нарушения эректильной функции отмечались реже, нежели у пациентов, получавших ангигипертензивные средства.

Фармакокинетика

После приема внутрь в терапевтических дозах доксазозин хорошо всасывается; концентрация его в крови достигает максимума примерно через 2 ч.

Доксазозин примерно на 98 % связывается с белками плазмы крови.

Первичными путями метаболизма доксазозина являются О-деметилирование и гидроксилирование.

Выведение из плазмы крови является двухфазным с конечным периодом полувыведения 22 ч, что позволяет назначать препарат 1 раз в сутки. Доксазозин подвергается активной биотрансформации в печени. Исследования *in vitro* показали, что основной путь элиминации доксазозина идет посредством изофермента CYP3A4; тем не менее, пути элиминации посредством изоферментов CYP2D6 и CYP2C9 также участвуют в процессе, однако в меньшей степени. Лишь менее 5 % дозы выводится в неизмененном виде.

Применение у особых групп пациентов

По данным фармакокинетических исследований у пожилых пациентов и больных почечной недостаточностью фармакокинетика препарата существенно не отличается от таковой у больных, более молодого возраста с нормальной функцией почек.

Имеются лишь ограниченные данные, полученные у пациентов с нарушенной функцией печени, и о влиянии препаратов, способных изменять печеночный метаболизм (например, циметидин). В клиническом исследовании у 12 больных с умеренным нарушением функции печени однократное применение доксазозина сопровождалось увеличением

площади под кривой «концентрация-время» (AUC) на 43 % и снижением истинного перорального клиренса на 40 %. Необходимо соблюдать осторожность при назначении доксазозина, равно как и других лекарственных средств, полностью подвергающихся бистрансформации в печени, пациентам с нарушениями функции печени (см. раздел «Особые указания»).

Показания к применению

- эссенциальная гипертензия;
- симптоматическое лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к хиназолинам, доксазозину или к любому из вспомогательных компонентов препарата;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- возраст до 18 лет;
- тяжелая печеночная недостаточность в связи с отсутствием опыта применения у данной категории пациентов;
- инфекции мочевыводящих путей;
- анурия;
- прогрессирующая почечная недостаточность;
- гипотензия и склонность к ортостатическим нарушениям (в том числе в анамнезе);
- сопутствующая обструкция верхних мочевыводящих путей;
- камни в мочевом пузыре;
- обструкция пищевода или желудочно-кишечного тракта в анамнезе;
- лактация и период грудного вскармливания.

С осторожностью

Митральный и аортальный стеноз, сердечная недостаточность с повышением минутного выброса, правожелудочковая недостаточность, обусловленная эмболией легочной артерии или экссудативным перикардитом, левожелудочковая недостаточность с низким давлением наполнения, нарушения мозгового кровообращения, пожилой возраст, одновременное применение с ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5), т.к. может возникать симптоматическая гипотензия, печеночная недостаточность.

Применение при беременности, лактации и в период грудного вскармливания

Адекватных данных о применении доксазозина беременными женщинами нет. Исследования на животных показали снижение выживаемости плода при высоких дозах. Доксазозин не следует применять во время беременности, если в этом нет крайней необходимости.

Доксазозин противопоказан в период лактации, так как лекарственное средство накапливается в молоке лактирующих крыс и нет данных об экскреции лекарственного средства в грудное молоко человека. В качестве альтернативы следует прекратить грудное вскармливание, если лечение доксазозином неизбежно.

Способ применения и дозы

Препарат Кардура может назначаться как утром, так и вечером, и предназначен для приема внутрь.

Эссенциальная гипертензия

Дозировка варьирует от 1 до 16 мг/сут. Лечение рекомендуется начинать с 1 мг 1 раз в сутки в течение 1 или 2 недель для того, чтобы свести к минимуму возможность развития постуральной гипотензии и/или синкопального состояния (обморок) (феномен «первой дозы») (см. раздел «Особые указания»). После приема первой дозы пациенту необходимо мониторирование АД в течение 6-8 часов. Это требуется в связи с возможностью развития феномена «первой дозы», особенно выраженной на фоне предшествующего приема диуретиков.

В течение последующих 1 или 2 недель доза может быть увеличена до 2 мг 1 раз в сутки. Для достижения желаемого снижения АД, если необходимо, суточную дозу следует увеличивать постепенно, соблюдая равномерные интервалы до 4 мг, 8 мг и до максимальной - 16 мг в зависимости от выраженности реакции пациента на прием препарата. Обычно доза составляет 2-4 мг 1 раз в сутки.

Если к терапии добавляется диуретик или другое гипотензивное средство необходимо корректировать дозу препарата Кардура в зависимости от состояния пациента с дальнейшим ее титрованием под контролем врача.

В случае если терапия препаратом Кардура была прервана на несколько дней, возобновлять применение препарата следует с начальной дозы.

Симптоматическое лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы

Рекомендуемая начальная доза препарата Кардура составляет 1 мг 1 раз в сутки для того, чтобы свести к минимуму возможность развития постуральной гипотензии и/или синкопального состояния (обморок) (см. раздел «Особые указания»). В зависимости от

индивидуальных особенностей показателей уродинамики и наличия симптомов ДГПЖ дозу можно увеличить до 2 мг, а затем до 4 мг и до максимальной рекомендуемой дозы 8 мг. Рекомендуемый интервал для повышения дозы составляет 1-2 недели. Обычно рекомендуемая доза равна 2-4 мг 1 раз в сутки.

Применение у пациентов пожилого возраста

Корректировки дозы не требуется.

Применение при почечной недостаточности

Фармакокинетика доксазозина у больных почечной недостаточностью не меняется, а сам препарат не ухудшает имеющуюся почечную дисфункцию, поэтому у таких больных его применяют в обычных дозах.

Применение при печеночной недостаточности

Необходимо соблюдать осторожность (см. раздел «Особые указания»).

Применение у детей

Опыт применения препарата Кардура у детей отсутствует.

Побочное действие

Частота нежелательных реакций представлена по следующей классификации:

Очень частые:	$\geq 10\%$
Частые:	$\geq 1\%$ и $< 10\%$
Нечастые:	$\geq 0,1\%$ и $< 1\%$
Редкие:	$\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$
Очень редкие:	$< 0,01\%$

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы

По данным контролируемых клинических исследований, у больных ДГПЖ встречались те же побочные реакции, что и у больных артериальной гипертензией.

При постмаркетинговом применении препарата сообщалось о следующих нежелательных реакциях:

Со стороны кроветворной и лимфатической системы: очень редкие - лейкопения, тромбоцитопения.

Со стороны органа слуха и вестибулярного аппарата: нечастые - шум в ушах.

Со стороны органа зрения: частые - нарушение цветового восприятия, нечастые - синдром атоничной радужки.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: частые - боль в животе, диарея, диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта; нечастые - метеоризм, запор, рвота.

Со стороны печени: очень редкие - холестаз, гепатит, желтуха.

Со стороны иммунной системы: очень редкие - анафилактические реакции.

Лабораторные показатели: нечастые - увеличение массы тела; очень редкие - повышение активности «печеночных» трансаминаз.

Со стороны обмена веществ: нечастые - анорексия.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: нечастые - артралгия, боль в спине, мышечные спазмы, мышечная слабость, миалгия.

Со стороны центральной и периферической нервной системы: частые - парестезии; нечастые - гипестезии, тремор.

Со стороны психики: частые - возбуждение, беспокойство, бессонница; нечастые - депрессия.

Со стороны мочевыводящих путей: нечастые - учащение мочеиспускания, полиурия, недержание мочи; очень редкие - дизурия, гематурия, никтурия.

Со стороны репродуктивной системы: очень редкие - гинекомастия, импотенция, приапизм; очень редко - ретроградная эякуляция.

Со стороны дыхательной системы: частые - одышка, ринит; нечастые - кашель, носовое кровотечение; очень редкие - обострение имеющегося бронхоспазма.

Со стороны кожных покровов: нечастые - алоpecia, кожный зуд, кожная сыпь, пурпура; очень редкие - крапивница.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечастые - «приливы» крови к коже лица, выраженное снижение АД, постуральная гипотензия.

Прочие: нечастые - боли различной локализации.

Артериальная гипертензия

В контролируемых клинических исследованиях препарата Кардура наиболее часто встречались побочные реакции, которые можно отнести к типу постуральных (изредка связанные с обмороком) или неспецифических, которые включали:

Со стороны органа слуха и вестибулярного аппарата: частые - вертиго.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: частые - тошнота.

Со стороны центральной и периферической нервной системы: очень частые - головокружение, головная боль; частые - постуральное головокружение (после приема первой дозы может развиваться выраженное снижение АД, которое может привести к ортостатическому головокружению, в тяжелых случаях, особенно при быстром переходе из положения «лежа» в положение «стоя» или в положение «сидя» - к обмороку), сонливость.

Со стороны дыхательной системы: частые - ринит.

Прочие: частые - астения, отеки нижних конечностей, утомляемость, слабость.

Следующие побочные реакции отмечались в процессе маркетингового применения препарата Кардура у больных артериальной гипертензией, хотя в целом такие симптомы могли наблюдаться и при отсутствии лечения этим препаратом: частые - тахикардия, ощущение сердцебиения, боль в грудной клетке; нечастые - стенокардия, инфаркт миокарда и аритмии, очень редкие - брадикардия, нарушения мозгового кровообращения.

Передозировка

Симптомы: выраженное снижение АД, иногда сопровождающееся обмороками.

Лечение: необходимо немедленно уложить больного на спину и приподнять ноги, при необходимости провести симптоматическую терапию. Связывание доксазозина с белками плазмы крови высокое, поэтому диализ не эффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Совместное применение препарата Кардура с ингибиторами ФДЭ-5 у некоторых пациентов может привести к симптоматической гипотензии (см. раздел «Особые указания»).

В исследованиях *in vitro* было показано, что доксазозин является субстратом изофермента CYP3A4. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении доксазозина и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4, таких как кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин или вориконазол (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Большая (98 %) часть доксазозина в плазме крови связана с белками. Результаты исследования плазмы крови человека *in vitro* свидетельствуют о том, что доксазозин не влияет на связывание с белками дигоксина, варфарина, фенитоина или индометацина. В клинической практике препарат Кардура применялся без каких-либо признаков взаимодействия с тиазидными диуретиками, фуросемидом, бета-адреноблокаторами, антибиотиками, гипогликемическими средствами для приема внутрь, урикозурическими средствами и антикоагулянтами.

Нестероидные противовоспалительные препараты (особенно индометацин), эстрогены и симпатомиметические средства могут снижать антигипертензивное действие доксазозина. Доксазозин, устраняя альфа-адреностимулирующие эффекты эпинефрина, может приводить к развитию тахикардии и артериальной гипотензии.

При одновременном приеме с силденафилом для лечения легочной гипертензии повышается риск ортостатической гипотензии.

При однократном применении препарата Кардура по 1 мг в сутки в течение 4-х дней при одновременном приеме 400 мг циметидина 2 раза в сутки, наблюдалось 10 % повышение средних значений AUC и статистически незначимое увеличение среднего уровня C_{max} (максимальной концентрации в плазме крови) и среднего периода полувыведения доксазозина. Подобное 10 % повышение средних значений AUC доксазозина на фоне приема циметидина находится в рамках колебаний вариабельности (27 %) средних значений AUC для доксазозина в сравнении с плацебо.

При одновременном применении с другими гипотензивными средствами усиливает выраженность их действия (необходима коррекция дозы).

Не рекомендуется принимать одновременно с другими блокаторами альфа-адренорецепторов.

При одновременном применении с индукторами микросомального окисления в печени возможно повышение эффективности доксазозина, а с ингибиторами – снижение.

Особые указания

Постуральная гипотензия/обморок

Как и при лечении любыми альфа-адреноблокаторами, в особенности в начале терапии, у незначительного процента пациентов наблюдалась постуральная гипотензия, проявлявшаяся головокружением и слабостью или же потерей сознания (обмороком) (см. раздел «Способ применения и дозы»). Перед началом назначения любого альфа-адреноблокатора, пациента необходимо предупредить, каким образом следует избегать симптомов развития постуральной гипотензии, в частности необходимо воздерживаться от быстрых перемен положения тела. В начале лечения препаратом Кардура пациенту следует дать рекомендации о необходимости соблюдать осторожность в случае появления слабости или головокружения.

Препарат Кардура следует применять с осторожностью у пожилых пациентов в связи с возможностью развития ортостатической гипотензии. С возрастом увеличивается риск возникновения головокружения, нарушения зрения и обморока.

Пациента необходимо проинформировать об увеличении риска развития ортостатической гипотензии при употреблении алкоголя, длительном стоянии или выполнении физических упражнений, а также при жаркой погоде.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы

У больных ДГПЖ препарат можно назначать как при наличии артериальной гипертензии, так и при нормальном АД. При применении препарата у больных с ДГПЖ с нормальным АД изменение последнего незначительно. При этом у больных с сочетанием артериальной гипертензии и ДГПЖ возможно применение в монотерапии.

Перед началом терапии гиперплазии предстательной железы необходимо исключить ее раковое перерождение.

Доксазозин не влияет на концентрацию простатспецифического антигена (ПСА) в плазме крови.

Интраоперационный синдром атоничной радужки

Интраоперационный синдром атоничной радужки (вариант синдрома «узкого зрачка») наблюдался у некоторых пациентов при проведении операции по поводу катаракты, которые получают или получали лечение альфа1-адреноблокаторами. Так как интраоперационный синдром атоничной радужки может привести к учащению осложнений во время хирургических вмешательств, необходимо предупредить хирурга о том, что альфа1-адреноблокаторы принимаются на данный момент или принимались ранее до операции.

Совместное применение с ингибиторами ФДЭ-5

Следует соблюдать осторожность при совместном применении препарата Кардура с ингибиторами ФДЭ-5, поскольку у некоторых пациентов это может привести к симптоматической гипотензии.

Нарушение функции печени

Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Кардура, равно как и других лекарственных средств, полностью подвергающихся биотрансформации в печени, пациентам с нарушением функции печени (см. раздел «Фармакокинетика»), избегая назначения максимальных доз.

Приапизм

Во время пострегистрационных исследований сообщалось о случаях развития длительной эрекции и приапизма на фоне терапии альфа1-адренорецепторами, в том числе доксазозином. В случае сохранения эрекции в течение более 4 часов следует немедленно обратиться за медицинской помощью. Если терапия приапизма не была проведена немедленно, это может привести к повреждению тканей полового члена и необратимой утрате потенции.

Влияние на способность управления автомобилем и пользование техникой

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиями другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (риск развития головокружения, слабости).

Несовместимость

Не известна.

Форма выпуска

Таблетки по 1, 2, 4 мг.

По 7, 10 или 14 таблеток в блистере из алюминия/ПВХ/ПВДХ. 2 блистера по 7 таблеток, 1 блистер по 14 таблеток или 3 блистера по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет.

См. дату истечения срока годности, указанную на упаковке.

Не использовать позже даты, указанной на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения:

Апджон ЮЭс 1 ЭлЭлСи, США

235 Ист 42 Стрит, г. Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, 10017, США

Upjohn US 1 LLC, USA

235 East 42nd Street, New York, New York, 10017, USA

Производитель

Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия
Моосвальдаллее 1, 79090 Фрайбург, Германия

Pfizer Manufacturing Deutchland GmbH, Germany
Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Germany

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Виатрис»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, к. 4, 2-й этаж, пом. 9, ком. 1

Телефон: (+7) 495 130 05 50

Факс: (+7) 495 130 05 51

Электронная почта: ru.info@viatris.com

Менеджер по регистрации



Кямилева М.С.